

PCT

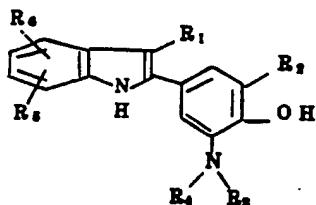
世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5  C07D 209/14, A61K 31/40	A1	(11) 国際公開番号  WO 92/02500
		(43) 国際公開日  1992年2月20日(20. 02. 1992)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01000          (22) 国際出願日 1991年7月25日(25. 07. 91)</p> <p>(30) 優先権データ          特願平2/201142 1990年7月31日(31. 07. 90) JP          特願平2/233094 1990年9月5日(05. 09. 90) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)          帝国臓器製薬株式会社          (TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.) [JP/JP]          T 107 東京都港区赤坂二丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および          (75) 発明者/出願人(米国についてのみ)          長谷川幸雄(HASEGAWA, Yukio) [JP/JP]          T 242 神奈川県大和市中央林間3-22-19 Kanagawa, (JP)          鈴木安司(SUZUKI, Yasushi) [JP/JP]          T 241 神奈川県横浜市旭区さちが丘157 Kanagawa, (JP)          佐藤通隆(SATO, Michitaka) [JP/JP]          T 213 神奈川県川崎市高津区新作4-10-11-205          コスモ海の口 Kanagawa, (JP)          山本則夫(YAMAMOTO, Norio) [JP/JP]          T 214 神奈川県川崎市多摩区中野島201 Kanagawa, (JP)          遠見幸市(HASUMI, Kohichi) [JP/JP]          T 194 東京都町田市鶴間3-16-20 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人          弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.)          T 107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館          小田島等証事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国          AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許),          DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許),          GB(欧州特許), GR(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR,          LU(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US.</p>		
		添付公開書類  国際調査報告書

## (54) Title : 2-PHENYLINDOLE DERIVATIVE

## (54) 発明の名称 2-フェニルインドール誘導体



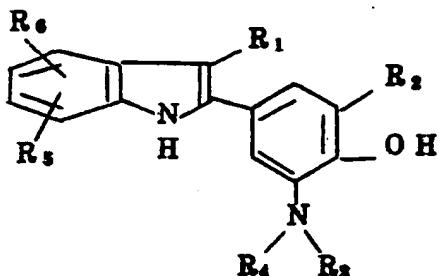
(I)

## (57) Abstract

A lipoxygenase inhibiting compound represented by general formula (I), a pharmaceutical composition containing the same, and an intermediate therefor, wherein R<sub>1</sub> represents lower alkyl, lower alkylthio or phenylthio; R<sub>2</sub> represents hydrogen or C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl; R<sub>3</sub> represents hydrogen or lower alkyl and R<sub>4</sub> represents lower alkyl or acyl, or alternatively R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> may be combined together with the nitrogen atom to form a heterocycle which may further contain atoms selected from among oxygen, sulfur and NR<sub>7</sub>, wherein R<sub>7</sub> represents hydrogen or lower alkyl; and R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> represent each hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkanoyloxy, aralkyloxy, lower alkylthio, lower haloalkyl, cyano, nitro or NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, wherein R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub> represent each hydrogen, lower alkyl, aralkyl or acyl, or alternatively R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> may be combined together to form lower alkylenedioxy.

(57) 要約

式



[R<sub>1</sub> は低級アルキル、低級アルキルチオ、フェニルチオ；

R<sub>2</sub> は水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル基；

R<sub>3</sub> は水素、低級アルキル、R<sub>4</sub> は低級アルキル、アシル、或い  
はR<sub>3</sub> とR<sub>4</sub> は窒素原子と一緒にO、S、NR<sub>7</sub>（R<sub>7</sub> は水素、  
低級アルキル）から選ばれる原子をさらに含んでもよい複素環；

R<sub>5</sub> とR<sub>6</sub> は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、  
低級アルカノイルオキシ、アラルキルオキシ、低級アルキルチオ、  
低級ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-NR<sub>8</sub> R<sub>9</sub>（R<sub>8</sub> とR<sub>9</sub>  
は、水素、低級アルキル、アラルキル、アシル）或いはR<sub>5</sub> とR<sub>6</sub>  
は一緒に低級アルキレンジオキシを表わす]のリボキシゲナーゼ  
阻害活性を有する化合物、その医薬組成物及び中間体。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

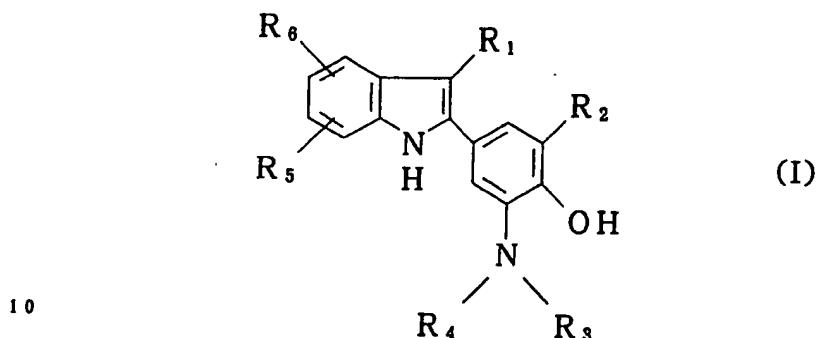
AT オーストリア	ES スペイン	ML マリ
AU オーストラリア	FI フィンランド	MN モンゴル
BB バルバードス	FR フランス	MR モーリタニア
BE ベルギー	GA ガボン	MW マラウイ
BF ブルキナ・ファソ	GI ギニア	NL オランダ
BG ブルガリア	GB イギリス	NO ノルウェー
BJ ベナン	GR ギリシャ	PL ポーランド
BR ブラジル	HU ハンガリー	RO ルーマニア
CA カナダ	IT イタリー	SD スーダン
CF 中央アフリカ共和国	JP 日本	SE スウェーデン
CG コンゴー	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SN セネガル
CH スイス	KR 大韓民国	SU ソビエト連邦
CI コート・ジボアール	LI リビテン・シュタイン	TD チャード
CM カメルーン	LK スリランカ	TG トーゴ
CS チェコスロバキア	LU ルクセンブルグ	US 米国
DE ドイツ	MC モナコ	
DK デンマーク	MG マダガスカル	

## 明細書

## 2-フェニルインドール誘導体

## 技術分野

本発明はリポキシゲナーゼ阻害活性を有する新規な2-フェニルインドール誘導体に関し、さらに詳しくは式



10

式中、

R<sub>1</sub>は低級アルキル基、低級アルキルチオ基又はフェニルチオ基を表わし；

R<sub>2</sub>は水素原子又はC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル基を表わし；

15

R<sub>3</sub>は水素原子又は低級アルキル基を表わし且つR<sub>4</sub>は低級アルキル基又はアシル基を表わすか、或いはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>はそれらが結合する窒素原子と一緒にになってO、S及びNR<sub>7</sub>（ここで、R<sub>7</sub>は水素原子又は低級アルキル基を表わす）から選ばれるヘテロ原子をさらに含んでいてもよい複素環式基を表わし；

20

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は同一もしくは相異なり、各々水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級ハロアルキル基、

シアノ基、ニトロ基、又は—N  
  R<sub>8</sub>  
  |  
  R<sub>9</sub>

を表わし、ここでR<sub>8</sub>及び

R<sub>9</sub>は同一もしくは相異なり、各々水素原子、低級アルキル基、アラルキル基又はアシル基を表わすか、或いはR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は一緒になって低級アルキレンジオキシ基を表わす、  
で示される化合物及びその塩並びにそれらの薬剤としての用途に関する。

5 背景技術

多価不飽和脂肪酸、殊にアラキドン酸は、生体膜に存在するリン脂質の構成成分であり、諸種刺激〔例えば、起炎刺激、抗原・抗体反応（免疫刺激）等〕により生体膜から細胞内に遊離される。遊離されたアラキドン酸は、通常、シクロオキシゲナーゼ及びリポキシゲナーゼにより代謝されるが、このうち5-リポキシゲナーゼによって代謝生成されるスロー・リアクティング・サブスタンス・オブ・アナフィラキシス〔slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)〕は、アレルギー反応に関するアレルギー症状の原因物質の一つであると考えられている。また、アラキドン酸の5-リポキシゲナーゼ代謝産物であるロイコトリエンB<sub>4</sub>は白血球遊走活性を有し、ロイコトリエンC<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>およびE<sub>4</sub>は血管透過性亢進作用を有しており、各種炎症反応にも関与している。さらに、多価不飽和脂肪酸のリポキシゲナーゼ代謝産物である過酸化脂肪酸は、生体組織の防御に重要な役割を果すプロスタサイクリンの生成を阻害するなど、生体に悪影響を及ぼす。  
従って、リポキシゲナーゼ阻害剤は、リポキシゲナーゼ系代謝産物の関与により引き起こされる生体に望ましくない種々の生理作用を制御するのに有用である。  
従来、2-フェニルインドール誘導体として、例えば、特開昭51-11762号公報(U.S. Patent No. 4024155)には、2-(3,5-

ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル) インドールが塩化ビニル系重合体の安定剤として有用であることが開示されており、また、ワイ・イソムラ他、ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレティン (Y. Isomura et al., Chem. Pharm. Bull.) 31巻、3168 - 31  
5 78頁(1983年)には或る種の2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) インドール誘導体が抗炎症作用を有していることが開示されている。

一方、5-リポキシゲナーゼ阻害活性を有するインドール誘導体として、本発明者らは先に、2-位が3,5-ジ-C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル-4-ヒドロキシフェニル基で置換されたある種のインドール誘導体を開示した〔特開昭61-60648号公報及び特開昭62-53962号公報(U.S. Patent No. 4695581)〕。

今回、本発明者らは、前記式(I)で示される2-フェニルインドール誘導体は、従来の文献に未載の新規な化合物であり、且つ多価不飽和脂肪酸のリポキシゲナーゼ、殊に5-リポキシゲナーゼを特異的に阻害し、特に経口投与する場合にも吸収が良好でしかも代謝をうけにくく、優れた阻害作用を発揮するという従来にないユニークな作用を有し、喘息、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、食品アレルギー等のアレルギー反応や各種炎症反応を効果的に抑制し、及び/又は過酸化脂肪酸の産生を抑制して生体組織をこれら過酸化物から防御するのに極めて有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

#### 発明の開示

本明細書において「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

「低級アルキル基」は直鎖状又は分枝鎖状のいずれであつてもよく、  
例えばメチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、s  
ec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル基等が挙げら  
れ、「低級アルコキシ基」は低級アルキル部分が上記の意味を有する低  
5 級アルキル-O-基であり、例えばメトキシ、エトキシ、n - プロポキ  
シ、iso - プロポキシ、n - ブトキシ、tert - ブトキシ、n - ヘキシ  
オキシ基等が包含される。また、「低級アルカノイルオキシ基」は低級  
アルキル部分が上記の意味を有する低級アルキル-COO-基であり、  
例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等が挙げられ、「アラル  
10 キル基」としては例えばベンジル、フェネチル基等が挙げられ、「アラル  
キルオキシ基」はアラルキル部分が上記の意味を有するアラルキル  
O-基でありベンジルオキシ、フェネチルオキシ基等が包含される。さ  
らに、「低級アルキルチオ基」は低級アルキル部分が前記の意味を有す  
る低級アルキル-S-基であり、例えばメチルチオ、エチルチオ基、n  
15 一ブチルチオ基等が含まれ、「低級ハロアルキル基」にはトリフルオロ  
メチル基等が挙げられ、「低級アルカノイル基」は低級アルキル部分が  
上記の意味を有する低級アルキル-CO-基であり、例えばアセチル、  
プロピオニル、ブチリル基等が挙げられ、「低級アルカンスルホニル基」  
は低級アルキル部分が前記の意味を有する低級アルキル-SO<sub>2</sub>-基で  
20 あり、例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル基等が包含される。

〔アシリル基〕は、モノ - もしくはポリカルボン酸、有機スルホン酸等  
の有機酸から少くとも 1 つの OH を除いた残基部分であり、具体的には  
式-COR<sub>10</sub> 又は、-SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>などの基が包含される。ここで R<sub>10</sub> は  
水素原子；ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシ

カルボニル基、低級アルカノイルオキシ基、カルバモイル基若しくはアリール基で置換されていてもよい低級アルキル基；アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基；低級シクロアルキル基；又はアリール基を意味し、

- 5 R<sub>11</sub>は低級アルキル基；低級ハロアルキル基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいアリール基を意味する。

しかし、「アシル基」の例には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、トリフルオロアセチル、グリシル、アラニル、β-アラニル、ロイシル、イソロイシル、バリル、リシル、アスパルチル、グルタミル、アスパラギニル、グルタミニル、3-カルボキシプロピオニル、4-カルボキシブタノイル、3-エトキシカルボニルプロピオニル、4-エトキシカルボニルブタノイル、アセトキシアセチル、アセトキシプロピオニル、3-カルバモイルプロピオニル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、アクリロイル、メタクリロイル、シンナモイル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル、ナフトイル、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル、基等を挙げることができる。

前記式(I)において—N<sub>20</sub><sup>20</sup> R<sub>8</sub> / \ R<sub>9</sub> の基の例には次のものが挙げられる。

アミノ、メチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ベンジルアミノ、N-メチル-N-ベンジルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、N-メチル-N-アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、グリシルアミノ、アラニルアミノ、リシルアミノ、グルタルアミ

ノ、アスパラギニルアミノ、3-カルボキシプロピオニルアミノ、3-エトキシカルボニルプロピオニルアミノ、アセトキシアセチルアミノ、3-カルバモイルプロピオニルアミノ、フェニルアセチルアミノ、アクリロイルアミノ、シンナモイルアミノ、シクロヘキサンカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、メタンスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ、p-トルエンスルホニルアミノ基等。

他方、「ハロゲン原子」にはフッ素、塩素及び臭素原子が含まれる。

また、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>が、一緒になって「低級アルキレンジオキシ基」を表わす場合の該低級アルキレンジオキシ基の例としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ又はプロピレンジオキシ基等が挙げられる。

さらに、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が「それらが結合する窒素原子と一緒にになってO、S及びNR<sub>7</sub>（ここで、R<sub>7</sub>は水素原子又は低級アルキル基を表わす）から選ばれるヘテロ原子をさらに含んでいてもよい複素環式基」を表わす場合の該複素環式基の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-エチルピペラジニル基等の5~6員の複素環式基を挙げることができる。

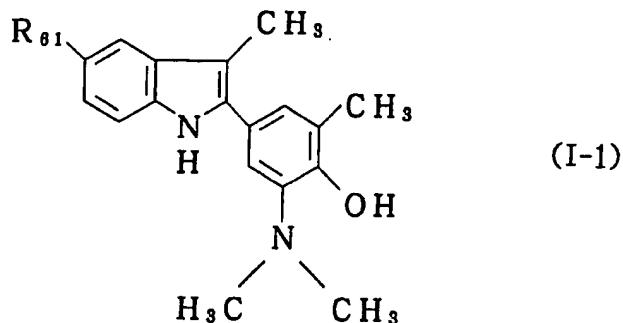
前記式(I)の化合物において好ましい群の化合物は、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、殊にメチル基を表わす化合物である。この好適群の化合物において、さらに、R<sub>3</sub>は低級アルキル基を表わし且つR<sub>4</sub>は低級アルキル基、低級アルカノイル基、又は低級アルカンスルホニル基を表わすことが好ましい。また、R<sub>5</sub>は水素原子を表わし且つR<sub>6</sub>はインドール環の5-位に存在する低級アルキル基、低級アルコキシ基及び-NH R<sub>81</sub>（ここでR<sub>81</sub>は水素原子、低級アルカノイル基又は低級アルカンスルホ

ニル基を表わす)から選ばれる置換基を表わすか、或いはR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は一緒になつて5,6-低級アルキレンジオキシ基を表わすことが好ましい。

しかし、この好適群の化合物の中でも特に好ましいものとしては、

5 式

10



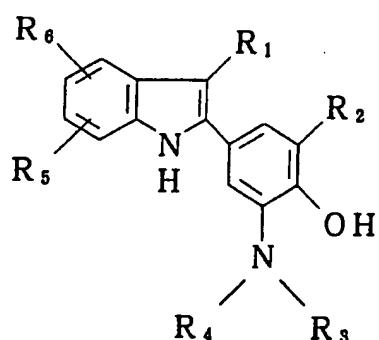
式中、

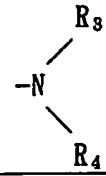
R<sub>61</sub>はメチル基、メトキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基又はメタンスルホニルアミノ基を表わす、

15 で示される化合物及びその塩が挙げられる。

本発明により提供される前記式(I)の化合物の代表例を示せば次のとおりである。

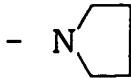
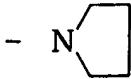
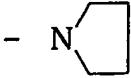
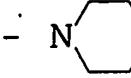
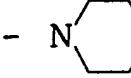
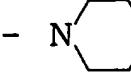
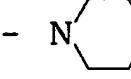
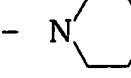
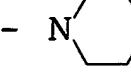
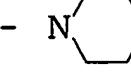
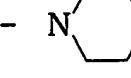
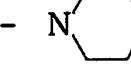
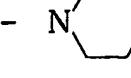
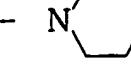
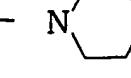
20

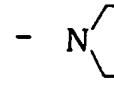
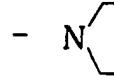


化合物 NO.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		R <sub>5</sub> 、R <sub>6</sub>
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Cl
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-Br
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-F
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH <sub>3</sub>
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6-OCH <sub>3</sub>
9	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCOCH <sub>3</sub>
11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-SCH <sub>3</sub>
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CF <sub>3</sub>
14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CN
15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>
16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>
17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7-NH <sub>2</sub>
18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCH <sub>3</sub>
19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7-NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCOCH <sub>3</sub>
22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCOCH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub>

23	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
24	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCOCH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7-NHC00CH=CH <sub>2</sub>
26	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6-NHCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
5	27	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	28	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NHSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	29	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl、5-NH <sub>2</sub>
	30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NH <sub>2</sub> 、6-OCH <sub>3</sub>
	31	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub> 、6-OCH <sub>3</sub>
10	32	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-O-CH <sub>2</sub> -O-5
	33	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-6
	34	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NH <sub>2</sub>
	35	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NHCOCH <sub>3</sub>
	36	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
15	37	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
	38	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	39	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
	40	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NHCOCF <sub>3</sub>
	41	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	42	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NH <sub>2</sub> CHO
	43	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-O-CH <sub>2</sub> -O-6
	44	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	45	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-OCH
	46	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	47	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>

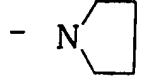
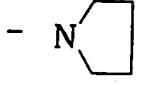
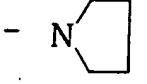
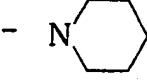
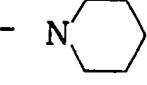
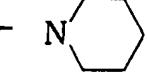
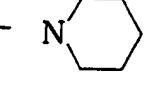
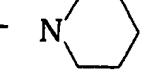
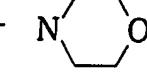
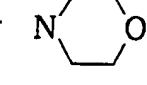
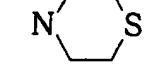
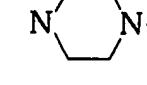
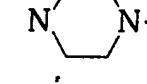
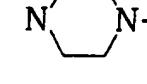
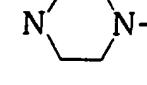
10

48	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	
49	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N 	5-OCH <sub>3</sub>	
50	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N 	5-OCH <sub>3</sub> 、6-OCH <sub>3</sub>	
5	51	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N 	5-CH <sub>3</sub>
52	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N 	5-NHCOCH <sub>3</sub>	
53	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N 	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
10	54	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N 	5-O-CH <sub>2</sub> -O-6
55	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N 	4-Cl、5-NH <sub>2</sub>	
56	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N 	7-CH <sub>3</sub>	
15	57	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N 	5-CH <sub>3</sub>
58	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N 	5-NH <sub>2</sub>	
59	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N 	5-OCH <sub>3</sub>	
60	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N  N-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	
20	61	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N  N-CH <sub>3</sub>	5-NH <sub>2</sub>
62	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N  N-CH <sub>3</sub>	5-NHCOCH <sub>3</sub>	
63	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N  N-CH <sub>3</sub>	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

64	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N  - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-O-CH <sub>2</sub> -O-6
65	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	- N  - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
66	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
67	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH <sub>3</sub>
68	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
69	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>
70	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub> , 6-OCH <sub>3</sub>
71	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Cl
72	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-Br
73	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-F
74	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH <sub>3</sub>
75	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
76	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
77	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
78	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCOCH <sub>3</sub>
79	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
80	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-SCH <sub>3</sub>
81	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CF <sub>3</sub>
82	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CN
83	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>
84	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>
85	CH <sub>2</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCH <sub>3</sub>
86	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>

## 12

	87	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7-NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	88	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCOCH <sub>3</sub>
	89	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCOCH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub>
	90	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
5	91	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCOCH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
	92	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7-NHCOOCH=CH <sub>2</sub>
	93	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6-NHCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	94	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	95	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-C1、5-NH <sub>2</sub>
10	96	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub> 、6-OCH <sub>3</sub>
	97	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-O-CH <sub>2</sub> -O-5
	98	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-6
	99	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> )(COCH <sub>3</sub> )	5-NH <sub>2</sub>
	100	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> )(COCH <sub>3</sub> )	5-NHCOCH <sub>3</sub>
15	101	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> )(COCH <sub>3</sub> )	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	102	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> )(SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	5-CH <sub>3</sub>
	103	CH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> )(SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )	5-NH <sub>2</sub>
	104	CH <sub>3</sub>	H	-NH(CH <sub>3</sub> )(SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	105	CH <sub>3</sub>	H	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCOCF <sub>3</sub>
20	106	CH <sub>3</sub>	H	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH <sub>3</sub>
	107	CH <sub>3</sub>	H	-NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	5-NH <sub>2</sub> CHO
	108	CH <sub>3</sub>	H	-NHCOCH <sub>3</sub>	5-O-CH <sub>2</sub> -O-6
	109	CH <sub>3</sub>	H	-NHCOCH <sub>3</sub>	5-NH <sub>2</sub>
	110	CH <sub>3</sub>	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
	111	CH <sub>3</sub>	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

112	CH <sub>3</sub>	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
113	CH <sub>3</sub>	H	-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
114	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-OCH <sub>3</sub>
115	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-OCH <sub>3</sub> , 6-OCH <sub>3</sub>
116	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-CH <sub>3</sub>
117	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-NH <sub>2</sub>
118	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
119	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-O-CH <sub>2</sub> -O-6
120	CH <sub>3</sub>	H	- N 	4-Cl, 5-NH <sub>2</sub>
121	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-CH <sub>3</sub>
122	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-OCH <sub>3</sub>
123	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-NH <sub>2</sub>
124	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-OCH <sub>3</sub>
125	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-OCH <sub>3</sub>
126	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-NH <sub>2</sub>
127	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-NHCOCH <sub>3</sub>
128	CH <sub>3</sub>	H	- N 	5-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>

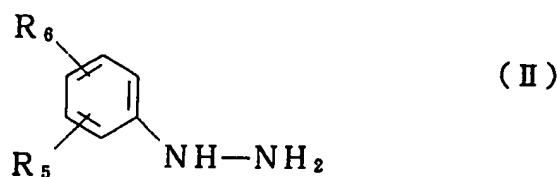
129	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	
130	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHCOCH <sub>3</sub>	
131	SCH <sub>3</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH <sub>3</sub>	
5	132	SCH <sub>3</sub>	H	-NHCOCH <sub>3</sub>	5-NHCOCH <sub>3</sub>
	133	S-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
	134	S-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	-NHCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
	135	S-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> )(COCH <sub>3</sub> )	5-F
10	136	S-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>
	137	S-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
	138	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-CH <sub>3</sub>
	139	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	140	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-NHCOCH <sub>3</sub>	5-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	141	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-O-CH <sub>2</sub> -O-6
15	142	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
	143	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-OCH <sub>3</sub>
	144	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>
	145	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-NHCOCH <sub>3</sub>	5-NHCOCH <sub>3</sub>
	146	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )(COCH <sub>3</sub> )	5-F

20

式(I)の化合物は塩として存在することができ、そのような塩の例としては、ナトリウム、カリウム等の金属塩又は塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸或いは酢酸、クエン酸等の有機酸との塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容しうる塩が好ましい。

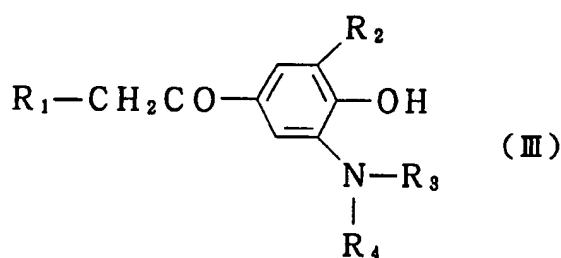
前記式(I)の化合物は、それ自体既知のフィッシャー-インドール

合成法に従って製造することができ、具体的には、例えば式



5

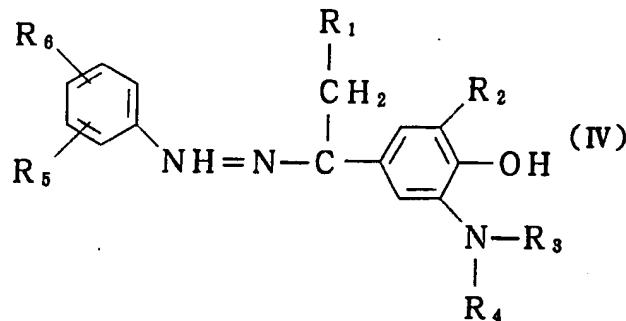
式中、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は前記の意味を有する、  
のフェニルヒドラジン化合物又はその塩を式



10

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は前記の意味を有する、  
の化合物又はその塩と反応させ、得られる式

15



20

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は前記の意味を有する、  
の化合物を環化することにより製造することができる。

上記反応において、式(II)の化合物又はその塩と式(III)の化合物  
又はその塩との反応は、通常適当な溶媒中で、例えば、メタノール、エ

タノール、プロパノール、イソプロパノールの如きアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンの如きエーテル類等の中で、或いはこれらの溶媒の2種以上の混合溶媒等の中で行なうことができる。反応温度は臨界的ではなく使用する出発原料の種類や溶媒の種類等に応じて広範に  
5 変えることができるが、一般には室温乃至反応混合物の還流温度、好ましくは50°C乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で反応を行なうことが望ましい。

また、上記の反応は適宜酸触媒の存在下に行なうことができる。使用しうる酸触媒としては、例えばトリフルオロ酢酸、冰酢酸の如き有機酸  
10 : 塩酸、硫酸の如き無機酸等が挙げられ、これら触媒は一般に式(II)の化合物1モル当たり、1/1000~10、好ましくは1/10~1モル程度の量で使用することができる。尚、上記式(II)の化合物を塩酸塩又は硫酸塩の形態で用いる場合、上記酸触媒は特に必要はない。

式(II)の化合物又はその塩に対する式(III)の化合物又はその塩の  
15 使用量も特に制限されるものではないが、式(II)の化合物又はその塩1モル当たり式(III)の化合物又はその塩は通常1~2モル、特に1~1.1モルの割合で使用するのが有利である。

上記の反応により前記式(IV)の化合物が生成し、このものはそのまま或いは常法に従い一旦反応混合物から分離した後、環化反応に付すことができる。  
20

式(IV)の化合物の環化は、溶媒の不在下に又は適当な溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエタンの如きハロゲン化炭化水素類等の中で、式(IV)の化合物をポリリン酸(五酸化リンとリン酸の任意の割合の混合物も含む)又はその有機エステル(例

えば、ポリリン酸エチルエステルのようなポリリン酸の低級アルキルエ  
ステル、ポリリン酸のトリメチルシリルエステルのようなポリリン酸の  
トリアルキルシリルエステル)、又はルイス酸例えは四塩化スズ、四塩  
化チタン等で処理するか、或いは式(IV)の化合物を酸性アルコール溶  
媒で処理することにより行なうことができる。前者のポリリン酸もしく  
はその有機エステル又はルイス酸での処理は、一般に40~150°C、  
好ましくは60~120°Cの温度で行なうことができ、後者の酸性アル  
コール溶媒(例えは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソブ  
ロパノール、エチレングリコールの如きアルコール類中に無水塩化水素  
を飽和させたもの等)による処理は一般に室温乃至反応混合物の還流溫  
度、好ましくは50°C乃至反応混合物の還流溫度で行なうことができる。  
10

上記ポリリン酸もしくはその有機エステル又はルイス酸の使用量は臨  
界的ではないが、通常、式(IV)の化合物に対して少くともほぼ等重量、  
好ましくは5~50倍重量の過剰量で使用するのが有利である。また、  
15 上記酸性アルコール溶媒は該アルコール溶媒中の酸の当量として、式  
(IV)の化合物1モル当たり少くともほぼ1当量、好ましくは大過剰量の  
割合で使用することができる。

上記環化反応により本発明の式(I)の化合物が良好な収率で得られ  
る。

20 かくして得られる式(I)の化合物はそれ自体既知の方法に従い、例  
えは抽出、汎過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロ  
マトグラフィー等の方法により反応混合物から分離し及び/又は精製す  
ることができる。

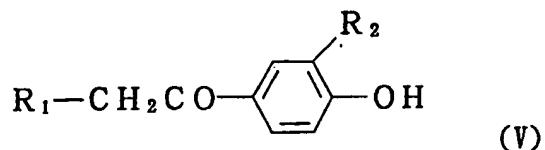
上記反応において、出発原料として使用される前記式(II)の化合物

は大部分既知のものである。

一方、前記式(III)の化合物は新規な化合物であり、例えば下記反応式Aに従って合成することができる

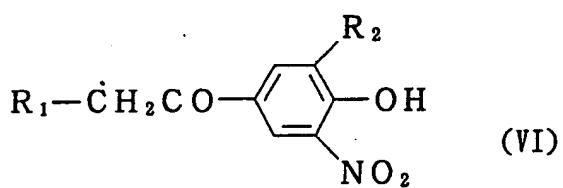
反応式A

5



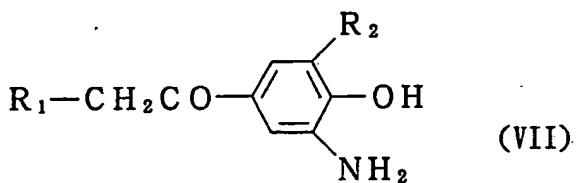
10

ニトロ化  
↓



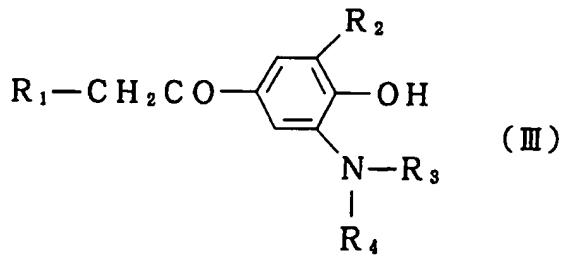
15

還元  
↓



20

↓



5

上記各式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 及び $\text{R}_4$ は前記の意味を有する。

上記反応式Aにおいて、式(V)の化合物のニトロ化は、例えば無水酢酸中、硝酸で処理することにより行なうことができ、得られる式(VI)の化合物の還元は、例えばメタノール、エタノール等の溶媒中、ラネニッケル等の触媒の存在下に水素で処理することにより行なうことができる。かくして得られる式(VII)の化合物から式(III)の化合物への変換は、基 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ の種類に応じて、反応それ自体が既知の種々の方法で行なうことができる。例えば、

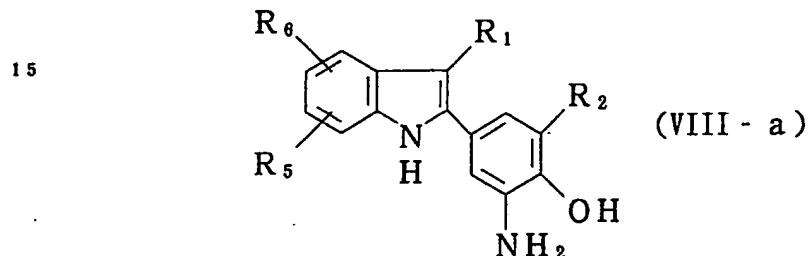
- i)  $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ が各々低級アルキル基を表わす場合には、例えば、トリエチルアミン等の塩基の存在下に低級アルキルハライドを反応させることにより、
- ii)  $\text{R}_3$ が水素原子で $\text{R}_4$ が低級アルキル基を表わす場合には、例えば、トリエチルアミン等の塩基の存在下に低級アルキルハライドを反応させるか、或いは、 $\text{R}_4$ が第2級アルキル基である場合には、例えば、ジ低級アルキルケトンと水素化シアノホウ素ナトリウムによって還元アルキル化することにより、
- iii)  $\text{R}_3$ が水素原子で $\text{R}_4$ がアシル基を表わす場合には、例えば、ピリジン中アシルハライドを反応させることにより、
- iv)  $\text{R}_3$ が低級アルキル基で $\text{R}_4$ がアシル基を表わす場合には、上記ii)

のアルキル化とiii)のアシリ化を順次行なうことにより、

v)  $R_3$ と $R_4$ がそれらが結合する窒素原子と一緒にになって複素環式基を表わす場合には、例えば、O、S及び $NR_7$ をアルカン鎖中に含んでいてもよい1,  $\omega$ -ジハロアルカンをトリエチルアミン等の塩基の存在下に反応させるか、或いは1,  $\omega$ -ジヒドロキシアルカンと塩化水素ガスで処理することにより、  
行なうことができる。

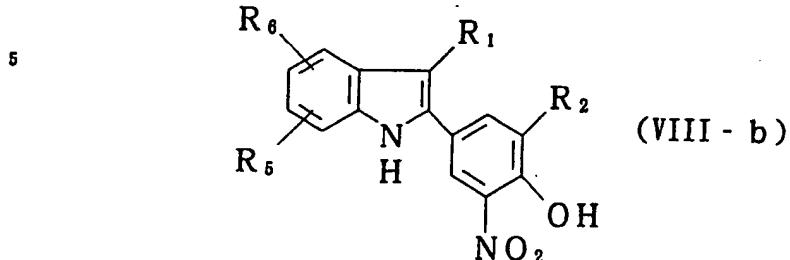
これにより、前記反応における出発原料である式(III)の化合物を合成することができる。

10 本発明の式(I)の化合物は、また別法として、前記式(VII)の化合物又はその塩と前記式(II)のフェニルヒドラジン化合物又はその塩とを前述したフィッシャーインドール合成法に従って反応させることにより製造することができる下記式

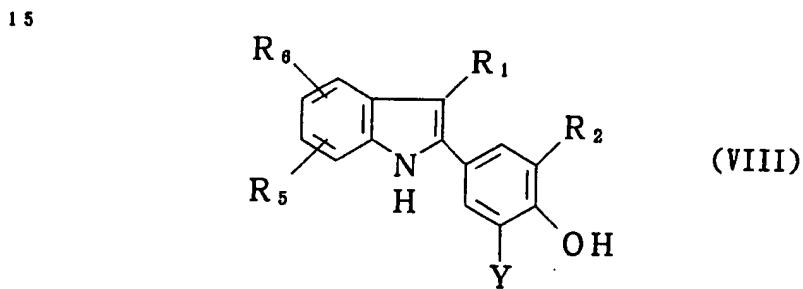


20 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ は前記の意味を有する、  
で示される2-フェニルインドール化合物のフェニル基の5-位のアミノ基を、前記式(VII)の化合物から前記式(III)の化合物への変換について述べたと同様の方法で変換することにより製造することもできる。  
この上記別法において、中間体として得られる上記式(VIII-a)の

化合物は、前記式(VI)の化合物と前記式(II)のフェニルヒドラジン化合物又はその塩とを前述したフィッシャーインドール合成法に従って反応させることにより製造されうる下記式



10 式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は前記の意味を有する、  
で示される化合物を、前記式(VI)の化合物の還元と同様の方法で還元  
することにより合成することもできる。  
従つて、上記別法において、中間体として得られる前記式(VIII - a)  
又は(VIII - b)の化合物、すなわち下記一般式



20 式中、Yはニトロ基またはアミノ基を表わし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は前記の意味を有する、  
の化合物には、本発明の目的とする式(I)の化合物を製造する際の  
合成中間体として特に有用な化合物である。

更に、上記式 (VIII) において Y がアミノ基を表わす場合の式 (VIII) の化合物、すなわち前記式 (VIII-a) の化合物は、合成中間体として有用なばかりでなく、それ自身優れたリポキシゲナーゼ阻害作用をも有している。

上記の如くして得られる式 (I) の化合物において、R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> のうちの少くとも 1 つが水素原子である場合には、該水素原子を通常の芳香環のニトロ化法に従い [例えばジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、31巻 65~69 頁 (1966 年) 参照]、例えば、濃硫酸中で硝酸カリウムと反応させることによりニトロ基と置換することができ、また、R<sub>5</sub> 又は R<sub>6</sub> がニトロ基である場合には、常法に従い [例えば、オーガニック・シンセシス・コレクティブ・ボリューム I (Org. Synth. Coll. Vol. I)、240~241 頁 (1948 年) 参照] 該ニトロ基を接触還元することによりアミノ基に変えることができ、さらに、R<sub>5</sub> 又は R<sub>6</sub> が臭素原子である場合には、該臭素原子はそれ自体既知の反応を用い [例えばテトラヘドロン (Tetrahedron)、23巻 3823~3827 頁 (1967 年) 参照]、シアノ化銅 (I) で処理することによりシアノ基に変えることができる。

さらにまた、式 (I) の化合物のインドール環上のアミノ基は、通常のアミノ基のアルキル化法 [例えばアンナーレン・デル・ヘミー (Ann.)、598巻 174~185 頁 (1956 年) 参照] により、該アミノ基をモノ- もしくはジ- (低級アルキルもしくはアラルキル) アミノ基に変えることができ、通常のアミノ基のアシリル化法 (例えば、ベリヒテ・デア・ドイテン・ヘミシェン・ゲゼルシャフト (Ber.)、71巻 1480~1481 頁 (1938 年) 参照) により該アミノ基をアシリルアミ

ノ基に変えることができる。この反応において、該アシル基が遊離のアミノ基を含んでいる場合には、該アミノ基は予め既知の保護基、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等により保護しておいて、アシル化反応を行なった後に該保護基を離脱せしめるよう

5 にすることが望ましい。

また、R<sub>5</sub>又はR<sub>6</sub>がアシルアミノ基である場合には、常法に従い [例えば、オーガニック・シンセシス・コレクティブ・ボリューム I (Org. Synth. Coll. Vol. I)、111~113 (1932年) 参照] 該アシルアミノ基を加水分解に付して遊離のアミノ基に変換することもで

10 きる。

以上に述べた方法で製造される式(I)の化合物は、必要に応じて、その塩に変えることができる。式(I)の化合物の塩への転換は、それ自体既知の方法により、例えば溶媒の不在下又は適当な不活性溶媒中で、常法に従い、酸又は無機の塩基により処理することにより行なうことができる。以上に説明した本発明により提供される前記式(I)の化合物は、生体膜中に存在する多価不飽和脂肪酸のリポキシゲナーゼ、特に5-リポキシゲナーゼをより選択的に阻害することにより、リポキシゲナーゼ系代謝物の生成のみを阻害する作用を有している。従って、本発明の式(I)の化合物は、リポキシゲナーゼ系代謝物の関与により引き20 起こされる、生体にとって望ましくない種々の生理作用を制御するのに有用である。

特に本発明の化合物は、経口投与した場合に吸収もよく、且つ代謝もうけにくい (従って、生体内で不活性化されにくい) という著しい特徴を有しており、極めて有用である。

更に、本発明の式（I）の化合物は、生体内の活性酸素を消去する作用をも併せもっているというユニークな特徴を有している。

従って、本発明により提供される式（I）の化合物は、抗喘息剤、抗アレルギー剤（アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、じんま疹、胃腸管アレルギー、食品アレルギー等の予防、治療）、抗炎症剤、抗リウマチ剤、抗血栓剤、動脈硬化症治療剤、くも膜下出血時の晚期摘縮治療剤、脳循環改善剤、心臓冠状血管改善剤、冠動脈性心臓疾患虚血性心筋梗塞治療剤、虚血性脳梗塞治療剤、免疫調整剤、潰瘍性大腸炎治療剤、皮膚乾癬症治療剤、移植拒絶反応抑制剤等として使用することができる。

本発明の前記式（I）の化合物が選択的な多価不飽和脂肪酸のリポキシゲナーゼ阻害作用を有することは、以下の動物実験により立証することができる。

#### (1) リポキシゲナーゼ及びシクロオキシゲナーゼ阻害作用の測定

5 - リポキシゲナーゼ (5 - LO) 及びシクロオキシゲナーゼ (CO)  
活性に対する本発明化合物の抑制作用を、Siegelらの方法 [Prostaglandins, 21巻、123頁 (1981年)] に従って測定した。

すなわち、カラゲニン胸膜炎を誘発したラットの胸腔から採取した浸出液中の白血球 (90%以上は多形核白血球であり、5 - リポキシゲナーゼを多量に含んでいる) を、100 mM 塩化ナトリウムを含有する 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) に懸濁した。この白血球懸濁液の一定量に、被検薬、<sup>14</sup>C アラキドン酸及びカルシウムイオノフォア (A<sub>23187</sub>) 及び 1 mM 塩化カルシウムを加え、2 分間インキュベーションし、その際生成する<sup>14</sup>C アラキドン酸代謝物を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、プラスチック板、展開溶媒: ヘキサン: ジエチルエーテル)

テル：酢酸=40:60:2)により分画した。薄層板をX線フィルムに露光させた後、標準品との比較により、各アラキドン酸代謝物画分を同定し、各対応画分及びその他の放射能活性画分を採取した。そして、液体シンチレーション・カウンターにより各画分の放射能活性を測定し、  
5 全放射能に対する各画分の放射能の百分率を求めた(生成率)。この生成率を指標として各画分の合成能に対する被検薬の阻害率を求めた。

5-LO活性は、5S-ヒドロキシ-6,8,11,14-エイコサテトラエン酸(5-HETE)及び5S,12R-ジヒドロキシ-6,8,10,14-エイコサテトラエン酸(5,12-diHETE)の生成を指標とし、CO活性は、12-ヒドロキシ-5,8,10-ヘプタデカトリエン酸(HHT)の生成を指標とした。  
10

また被検薬はすべて10%ジメチルスルホキシド溶液に溶解して用いた。なお、アッセイ系でのジメチルスルホキシドの最終濃度は2.5%となる。

15 結果を下記表に示す。ここで、5-LO阻害作用は、5-HETE及び5,12-diHETEの生成を50%阻害する濃度(IC<sub>50</sub>)で表わす。なお、本アッセイにおいて、5-LO阻害作用を示す濃度では、本発明の式(I)の化合物はいずれもCO阻害作用を示さなかった(HHTの生成は全く阻害されなかった)。

20

### 表

#### 化合物の実施例No. 5-LO阻害作用 IC<sub>50</sub> (μM)

1	1.4
3	4.0
4	0.9

5	2.1
6	1.2
7	3.5
8	1.9
10	1.6

かくして、本発明の式（I）の化合物は、リポキシゲナーゼ系代謝産物の関与により引き起こされる種々の疾病の処置または予防のために、人間その他の温血動物に対し、経口投与、非経口投与（例えば筋注、静注、皮下投与、直腸投与など）又は局所投与することができる。

本発明の式（I）の化合物は、薬剤として用いる場合、経口、非経口投与又は局所投与に適した種々の形態に製剤することができる。例えば、本発明の化合物は、この種薬剤に通常使用される無毒性の賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、防腐剤、等張化剤、安定化剤、分散剤、酸化防止剤、着色剤、香味剤、緩衝剤、噴射剤、界面活性剤等の添加剤を使用して製剤することができる。

かかる薬剤は、その用途に応じて錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠、坐剤、軟膏、貼布剤、注射剤、シロップ剤、エアゾール剤等のいずれかの製剤形態に調製することができる。しかして、使用し得る無毒性の上記添加物としては、例えばでん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレンゲ

リコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、  
 亜硝酸ソーダ、リン酸ナトリウム、クエン酸、ジクロロジフルオロメタ  
 ン、1,2-ジクロロテトラフルオロエタン、ソルビタントリオレエー  
 ト等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有す  
 ることができる。

本発明の式(I)の化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとす  
 る温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者の診断等によって広範  
 に変えることができるが、一般には1日当たり、0.1~50mg/kg、  
 好適には0.5~20mg/kgとすることができる。しかし、上記の  
 10 如く患者の症状の軽重、医者の診断に応じて、上記範囲の下限よりも少  
 ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上  
 記の投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。

### 実施例 1

15 (a) 3-メチル-4-ヒドロキシプロピオフェノン200gの無  
 水酢酸1.6l溶液に、氷冷下硝酸80mlを徐々に滴加した。滴加終  
 了後、同温にて1時間攪拌し、反応溶液を冰水に注いだ後、結晶をろ取  
 して、3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ニトロプロピオフェノン17  
 1gを得た。

20 融 点: 105.8~106.5°C

I R,  $\nu_{cm^{-1}}^{KB}$ : 3216, 1688, 1614, 1534, 1322,

1260, 1248, 1140

Mass. m/z : 209 (M<sup>+</sup>)、180 (base peak)

NMR,  $\delta_{CDCl_3}^{ppm}$  :

1.24 (t, 3H, J = 7 Hz)、2.38 (s, 3H)、  
 2.98 (q, 2H, J = 7 Hz)、8.08 (d, 1H, J  
 = 2 Hz)、8.57 (d, 1H, J = 2 Hz)、11.21  
 (s, 1H)

5 (b) 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - ニトロプロピオフェノン  
 88.8 g のエタノール 1 ℥ 懸濁液にラネーニッケルを加え、水素雰囲気  
 下、室温にて 2 時間攪拌する。触媒ろ去後、エタノールを留去し、エー  
 テルを加える。析出結晶をろ取して、3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 -  
 アミノプロピオフェノン 70.3 g を得た。

10 融 点 : 121.4 ~ 123.1 °C

I R,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$  : 3384, 3316, 1680, 1174

Mass, m/z : 179 (M<sup>+</sup>)、150 (base peak)

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$  :

15 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz)、2.16 (s, 3H)、  
 2.84 (q, 2H, J = 7.5 Hz)、5.70 ~ 6.50  
 (bs, 3H)、7.02 (bs, 1H)、7.08 (bs,  
 1H)、

(c) 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノプロピオフェノン  
 20 10.2 g のメタノール 300 ml 溶液にトリエチルアミン 17.3 g 及  
 びヨウ化メチル 40.5 g を加え、3 時間加熱還流した。メタノール留  
 去後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて洗浄  
 し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。

酢酸エチルを留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロ  
 ホルム : メタノール = 40 : 1) にて精製して、3 - メチル - 4 - ヒド

ロキシ-5-ジメチルアミノプロピオフェノン7.5gを結晶として得た。

融 点: 48.2~50.5°C

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3308, 1674, 1258, 1242, 1154

5

Mass, m/z : 207 (M<sup>+</sup>)、178 (base peak)

NMR,  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ :

1.21 (t, 3H, J=7Hz)、2.30 (s, 3H)、  
2.67 (s, 6H)、2.93 (q, 2H, J=7Hz)、  
4.50~5.40 (bs, 1H)、7.59 (bs, 1H)、  
7.71 (bs, 1H)

10

(d) 3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ジメチルアミノプロピオフェノン塩酸塩670mg及びp-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩550mgにイソブロピルアルコール15mlを加え、5時間加熱還流した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、弱アルカリ性とした後水を加えた。析出した結晶をろ取した後、塩酸塩化し、メタノール-エーテルにて再結晶して、2-(3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ジメチルアミノフェニル)-5-メトキシ-3-メチルインドール塩酸塩680mgを得た。

15

20

融 点: 219.6~221.0°C

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3308, 3108, 1488, 1218

Mass, m/z : 310 (M<sup>+</sup>, base peak)、

NMR,  $\delta_{^{(CD_3)_2SO}}^{ppm}$ :

2.38 (s, 6H)、3.20 (s, 6H)、3.78 (s,  
3H)、6.73 (d, d, 1H, J=2Hz, J=9Hz)、  
6.98 (d, 1H, J=2Hz)、7.24 (d, 1H, J  
=9Hz)、7.51 (bs, 1H)、7.84 (bs, 1H)、  
10.00~11.01、11.01 (bs, s, 2H)

### 実施例 2

(a) 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノプロピオフェノン  
5.0 g 及び p - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 5.36 g にイソブ  
10 ロピルアルコール 150 ml 及び 21.75% 塩酸 - イソプロピルアル  
コール 5.2 g を加え、5 時間加熱、還流した。イソプロピルアルコー  
ル 100 ml を濃縮した後水 200 ml を加え、析出した結晶をろ取し  
て、2 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノフェニル) - 5 -  
メトキシ - 3 - メチルインドール塩酸塩 7.86 g を得た。

15 融 点: 211.1~212.7°C

IR,  $\nu_{cm^{-1}}^{KBr}$ : 3405, 1488, 1220

Mass, m/z : 282 ( $M^+$ , base peak)

NMR,  $\delta_{^{(CD_3)_2SO}}^{ppm}$ :

2.32, 2.35 (s, 6H)、3.78 (s, 3H)、  
6.71 (d, d, 1H, J=2.4Hz, 8.6Hz)、  
6.96 (d, 1H, J=2.4Hz)、7.22 (d, 1H,  
J=8.6Hz)、7.36 (bs, 1H)、7.45 (bs,  
1H)、8.80~10.30 (bs, 3H)、10.90

(b s, 1 H)

(b) 2 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノフェニル) - 5 - メトキシ - 3 - メチルインドール塩酸塩 1.0 g のメタノール 20 ml 溶液にトリエチルアミン 250 mg 及び 37% ホルムアルデヒド水溶液 760 mg を加えた後、水素化シアノホウ素ナトリウムを加えた。  
 室温にて 1 時間攪拌した後、溶媒を留去し、10% 塩酸水溶液を加えた。  
 鮫和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和後酢酸エチルにて抽出し、水洗した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を留去し、塩酸塩とした後メタノール - エーテルにて再結晶して、2 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - ジメチルアミノフェニル) - 5 - メトキシ - 3 - メチルインドール塩酸塩 590 mg を得た。

### 実施例 3

3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - ジメチルアミノプロピオフェノン塩酸塩 970 mg 及び p - アセトアミノフェニルヒドラジンスルホン酸塩 1.17 g を実施例 2 の (a) 工程と同様に処理して、2 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - ジメチルアミノフェニル) - 5 - アセチルアミノ - 3 - メチルインドール塩酸塩 785 mg を得た。

融 点: 171.2 ~ 175.7°C

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3248, 1636, 1472

Mass, m/z : 337 ( $M^+$ , base peak)

NMR,  $\delta_{\text{ppm}}$  :

$$\text{CD}_3)_2\text{SO}$$

2.04 (s, 3H)、2.37 (s, 6H)、3.23 (s, 6H)、7.22、7.53、7.81、7.92 (b s, 5H)、4.90 ~ 6.20、9.78、11.13 (b s, 3H)

## 実施例 4

2 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - ジメチルアミノフェニル) -

5 - アセチルアミノ - 3 - メチルインドール塩酸塩 585 mg にエタノ

ール 10 ml 及び濃塩酸 10 ml を加え、一晩加熱還流した。炭酸水素

ナトリウム水溶液にて弱アルカリ性とした後酢酸エチルにて抽出し、水

洗した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を留去し、塩酸塩化した。

メタノール - 酢酸エチルにて結晶化して、2 - (3 - メチル - 4 - ヒド

ロキシ - 5 - ジメチルアミノフェニル) - 5 - アミノ - 3 - メチルイン

ドール 2 塩酸塩 390 mg を得た。

10 融 点 : 260°C以上

I R,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$  : 3240, 2860, 1490,

1468

Mass, m/z : 295 (M<sup>+</sup>, base peak)

15 NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$  :

2.38, 2.40 (s, 6 H)、3.20 (s, 6 H)、  
6.97~8.00 (m, 5 H)、9.70~10.93, 11.  
62 (b s, 4 H)

## 実施例 5

20 2 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - ジメチルアミノ) - 5 - ア

ミノ - 3 - メチルインドール 700 mg のピリジン 5 ml 溶液に塩化メ

タンスルホニル 310 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液

を氷水に注ぎ、酢酸エチル抽出し、水洗した。無水硫酸マグネシウムに

て乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸

エチル : n - ヘキサン = 1 : 1) にて精製した。塩酸塩化した後、酢酸

エチルにて結晶化して、2-(3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ジメチルアミノ)-5-メタンスルホニルアミノ-3-メチルインドール塩酸塩360mgを得た。

融 点: 202.6~206.4°C

IR,  $\nu^{\text{KBr}}_{\text{cm}^{-1}}$ : 3530, 3200, 3080, 1462, 1320,

1272, 1148, 1140

Mass, m/z: 373 ( $M^+$ )、294 (base peak)

NMR,  $\delta^{\text{ppm}}_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}$ :

10 2.37 (s, 6H)、2.87 (s, 3H)、3.19 (s, 6H)、7.01 (d, d, 1H,  $J = 2\text{ Hz}$ ,  $8.6\text{ Hz}$ )、  
7.32 (d, 1H,  $J = 8.6\text{ Hz}$ )、7.37 (d, 1H,  $J = \text{Hz}$ )、7.51 (b, s, 1H)、7.86 (b, s, 1H)、9.23、9.80~10.50、11.24 (b s, 3H)

15

### 実施例 6

3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ジメチルアミノプロピオフェノン塩酸塩1.9g及び3,4-メチレンジオキシフェニルヒドラジン塩酸塩1.76gを実施例1の(d)工程と同様に処理して、2-(3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ジメチルアミノフェニル)-5,6-メチレンジオキシ-3-メチルインドール塩酸塩1.73gを得た。

融 点: 193.4~194.8°C

IR,  $\nu^{\text{KBr}}_{\text{cm}^{-1}}$ : 3276, 1504, 1472, 1304, 1252,

1186

Mass, m/z : 324 (M<sup>+</sup>)、309 (base peak)

NMR,  $\delta_{(CD_3)_2SO}^{ppm}$  :

2.33、2.35 (s, 6H)、3.20 (s, 6H)、  
 5.92 (s, 2H)、6.85 (s, 1H)、  
 6.95 (s, 1H)、7.46 (bs, 1H)、7.81  
 (bs, 1H)、9.65~10.70, 11.04 (bs,  
 2H)

### 実施例 7

3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノプロピオフェノンをメタン  
 10 スルホニルクロリドでメタンスルホニル化することにより合成される3 -  
 メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メタンスルホニルアミノプロピオフェノン800mg及びp - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩650mgを  
 実施例1の(d)工程と同様に処理して、2 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 5 - メトキシ - 3 -  
 15 メチルインドール870mgを得た。

融 点: 140.2~141.0°C

IR,  $\nu_{cm^{-1}}^{KBr}$  : 3492、3448、1486、1312、1296、

1220、1148

20 Mass, m/z : 360 (M<sup>+</sup>)、281 (base peak)

NMR,  $\delta_{(CD_3)_2SO}^{ppm}$  :

2.28、2.34 (s, 6H)、3.01 (s, 3H)、  
 3.29 (s, 6H)、3.78 (s, 3H)、6.69  
 (d, d, 1H, J=2.4Hz, 8.8Hz) 6.94 (d,

1 H, J = 2.4 Hz)、7.20 (d, 1 H, J = 8.8 Hz)、  
7.26 (d, 1 H, J = 2 Hz)、7.37 (d, 1 H, J  
= 2 Hz)、8.74、8.86、10.76 (bs, 3 H)

## 実施例 8

5 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノプロピオフェノンをアセト  
ン及び水素化シアノホウ素ナトリウムで還元アルキル化することにより  
合成される 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルアミノプロ  
ピオフェノン塩酸塩 940 mg 及び p - メトキシフェニルヒドラジン塩  
酸塩 740 mg を実施例 1 の (d) 工程と同様に処理して、2 - (3 -  
10 メチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルアミノフェニル) - 5 - メ  
トキシ - 3 - メチルインドール塩酸塩 1.14 g を得た。

融 点: 200.8~202.2°C

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$  : 3428、3264、1488、1218

Mass, m/z : 324 ( $M^+$ )、281 (base peak)

15 NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$  :

1.35 (d, 6 H)、2.34、2.36 (s, 6 H)、  
3.78 (s, 3 H)、3.78 (n, 1 H)、6.70 (d,  
d, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz)、6.97 (d, 1 H,  
20 J = 2.4 Hz)、7.23 (d, 1 H, J = 8.8 Hz)、  
7.45 (bs, 1 H)、7.54 (bs, 1 H)、9.47  
~10.01、10.90 (bs, 3 H)

## 実施例 9

(a) 3 - ニトロ - 4 - ヒドロキシプロピオフェノン 3.0 g 及び

4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 3.3 g にイソプロピルアルコール 50 ml を加え 5 時間加熱還流した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え弱アルカリ性とした後水を加え、析出した結晶をろ取して、2-(3-ニトロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メトキシ-3-メチルインドール 4.22 g を得た。

融 点: 179.5~182.5°C

IR,  $\nu$  <sub>cm<sup>-1</sup></sub><sup>KBr</sup>: 3444, 1632, 1552, 1534, 1404,  
1302, 1262, 1216

Mass, m/z: 298 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta$  <sub>(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO</sub><sup>ppm</sup>:

2.38 (s, 3H)、3.79 (s, 3H)、6.74  
(d, d, 1H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz)、6.98  
(d, 1H, J = 2.4 Hz)、7.23 (d, 1H, J =  
8.6 Hz)、7.25 (d, 1H, J = 8.8 Hz)、  
7.83 (d, 1H, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz) 8.12  
(d, 1H, J = 2.2 Hz)、11.00 (bs, 2H)  
(b) 2-(3-ニトロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メトキシ-3-メチルインドール 2.0 g のメタノール 50 ml 懸濁液にラネーニッケルを加え、水素雰囲気下、3 時間攪拌した。触媒をろ去後メタノールを留去し、得られた残渣を塩酸塩化した後メタノール-酢酸エチルにて再結晶して、2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メトキシ-3-メチルインドール塩酸塩 1.14 g を得た。

融 点: 216.7~218.2°C

IR,  $\nu$  <sub>cm<sup>-1</sup></sub><sup>KBr</sup>: 3464, 1484, 1295, 1214,

Mass, m/z : 268 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta$ <sub>(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO</sub><sup>ppm</sup>:

2.34 (s, 3H)、3.78 (s, 3H)、6.60~  
7.73 (m, 7H)、10.50~11.28 (bs,  
5  
3H)

### 実施例 10

(a) 3-ニトロ-4-ヒドロキシプロピオフェノンをラネーニッケル触媒下水素添加して得られた3-アミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノンをメタノールに溶かし、トリエチルアミン及びヨウ化メチルを加え3時間加熱還流した。反応後メタノールを留去し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。酢酸エチルを留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノンを得た。

15 融点: 72.0~73.0°C

(b) 3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン塩酸塩1.0g及び4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩0.87gを実施例9の(a)工程と同様に処理し、酸塩塩化して、2-(3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メトキシ-3-メチルインド<sup>20</sup>ール塩酸塩1.36gを得た。

融点: 199.3~204.0°C

I.R.,  $\nu$ <sub>cm<sup>-1</sup></sub><sup>KBr</sup>: 3450, 3256, 1486, 1298, 1218

Mass, m/z : 296 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta$ <sup>ppm</sup>  
 $_{\text{CD}_3\text{SO}_2}$ :

2.37 (s, 3H)、3.17、3.21 (s, 6H)、  
 3.78 (s, 3H)、6.60~8.07 (m, 6H)、  
 11.02、11.02~11.67 (bs, 2H)

5

## 実施例 11

3-アミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン2.0g及び3,4-メチレンジオキシフェニルヒドラジン塩酸塩2.74gにイソプロピルアルコール20mℓ及び27.26%塩酸-エタノール溶液2mℓを加え、4.5時間加熱還流した。イソプロピルアルコール10mℓを留去した後水を加え、析出した結晶をろ取して、2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5,6-メチレンジオキシ-3-メチルインドール塩酸塩2.42gを得た。

10

融 点: 250°C以上

15

IR,  $\nu$ <sup>KBr</sup>: 3492、3380、3296、1472、1340、

1294

Mass, m/z: 282 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta$ <sup>ppm</sup>  
 $_{\text{CD}_3\text{SO}_2}$ :

20

2.29 (s, 3H)、5.90 (s, 2H)、6.60~7.50 (m, 5H)、7.60~9.00 (bs, 2H)、  
 10.20、10.77 (bs, 2H)

## 実施例 12

3-アミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン1.0g及び4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩1.1gを実施例11と同様に処理して、

2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-3,5ジメチルイン  
ドール塩酸塩 340mgを得た。

融点: 214.6~215.7°C

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3492、3380、3300、1512、1240

<sup>5</sup> Mass, m/z : 252 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$ :

2.31 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)、4.63

(bs, 2H)、6.57~7.30 (m, 6H)、9.60、

<sup>10</sup> 10.61 (bs, 2H)

### 実施例 13

3-アミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン 2.0 g 及びフェニル  
ヒドラジン 1.5 g を実施例 11 と同様に処理して、2-(3-アミノ  
-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルインドール塩酸塩 1.22 g  
<sup>15</sup>を得た。

融点: 182.7~184.6°C

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3484、3380、3296、1514、1456、

1276、1240、738

Mass, m/z : 238 (M<sup>+</sup>, base peak)

<sup>20</sup> NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$ :

2.35 (s, 3H)、4.73~6.00 (bs, 2H)、

6.50~7.53 (m, 7H)、9.25、10.78

(s, 2H)

## 実施例 14

3-アミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン2.0g及び4-アセチルアミノフェニルヒドラジンスルホン塩酸3.57gを実施例11と同様に処理して、2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-アセチルアミノ-3-メチルインドール塩酸塩2.85gを得た。

融 点: 196.0~199.1°C

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3436, 3296, 1646, 1484, 1304

Mass, m/z : 295 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$ :

2.03 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、3.20~4.80 (bs, 2H)、7.00~7.90 (m, 6H)、9.71、10.67、10.93 (bs, 3H)

## 実施例 15

3-アミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン2.0g及び4-メタシスルホニルアミノフェニルヒドラジンスルホン酸塩4.1gを実施例11と同様に処理して、2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メタンスルホニルアミノ-3-メチルインドール塩酸塩4.02gを得た。

融 点: 198.6~208.4°C

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3416, 3176, 1468, 1296, 1146

Mass, m/z : 331 (M<sup>+</sup>)、252 (base peak)

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$ :

2.34 (s, 3H)、2.87 (s, 3H)、4.30~

5.70 (b s、2H)、6.80~7.73 (m、6H)、  
9.21、10.87、11.13 (b s、3H)

### 実施例 16

3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン1.65 g 及び  
5 フェニルヒドラジン塩酸塩1.23 g にイソプロピルアルコール30  
mlを加え、攪拌下22.1%塩酸-イソプロピルアルコール溶液2.5  
g を滴加し5時間加熱還流した。反応後溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナ  
トリウム水溶液を加えて中和した。酢酸エチルにて抽出後、塩酸塩化し、  
イソプロピルアルコールより再結晶して、2-(3-ジメチルアミノ-  
10 4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルインドール塩酸塩2.1 gを得  
た。

融 点: 217.0~219.5°C (分解)

I R,  $\nu$ <sup>KBr</sup>: 3316、2976、1522、1470、1336、  
1276、832、738

15 Mass, m/z: 266 (M<sup>+</sup>, base peak)、251

NMR,  $\delta$ <sup>ppm</sup>:  
 $(CD_3)_2SO$

2.39 (s, 3H)、3.21 (s, 6H)、6.80~  
8.15 (m, 7H)、11.17、11.20~11.72  
(b s, 2H)

20

### 実施例 17

3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン1 g 及び5,  
6-メチレンジオキシフェニルヒドラジン塩酸塩0.98 g を実施例1  
6と同様に処理して、2-(3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェ  
ニル)-5, 6-メチレンジオキシ-3-メチルインドール塩酸塩1.

2 gを得た。

融 点: 170.0~172.5°C

I R,  $\nu^{KBr}$ : 3332, 3288, 3040, 1548, 1472,

1342, 1296, 1252, 1190, 1042,

836

Mass, m/z : 310 (M<sup>+</sup>, base peak) , 295

NMR,  $\delta^{ppm}_{(CD_3)_2SO}$ :

2.32 (s, 3H) , 3.18 (s, 6H) , 5.92 (s, 2H) ,

6.72~7.92 (m, 5H) , 10.92, 10.85~

11.42 (bs, 2H)

### 実施例 18

3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン0.9 g 及び

4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩0.76 g を実施例16と同様

に処理して、2-(3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-

5-フルオロ-3-メチルインドール塩酸塩0.25 gを得た。

融 点: 195.0~198.0°C

I R,  $\nu^{KBr}$ : 3352, 3312, 2984, 1518, 1490,

1458, 1294, 1166, 832

Mass, m/z : 284 (M<sup>+</sup>, base peak) , 269

NMR,  $\delta^{ppm}_{(CD_3)_2SO}$ :

2.36 (s, 3H) , 3.19 (s, 6H) , 6.70~

8.05 (m, 6H) , 11.27, 10.10~10.70

(bs, 2H) ,

## 実施例 19

3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン 1 g 及び 4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 0.82 g を実施例 16 と同様に処理して、2-(3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジメチルインドール塩酸塩 0.96 g を得た。

融 点：222.5~227.5°C (分解)

IR,  $\nu$ <sub>cm<sup>-1</sup></sub><sup>KBr</sup>: 3272, 3060, 1456, 1294, 808

Mass, m/z : 280 (M<sup>+</sup>, base peak) , 265

NMR,  $\delta$ <sub>ppm</sub> :

(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO

2.36 (s, 3H) , 2.39 (s, 3H) , 3.20 (s, 6H) , 6.75~8.00 (m, 6H) , 9.98, 9.90~10.70 (bs, 2H)

## 実施例 20

3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン 1.93 g 及び 4-アセチルアミノフェニルヒドラジンスルホン酸塩 2.45 g を実施例 16 と同様に処理して、2-(3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-アセチルアミノ-3-メチルインドール 1.9 g を得た。

融 点：240.0~243.0°C (分解)

IR,  $\nu$ <sub>cm<sup>-1</sup></sub><sup>KBr</sup>: 3268, 3028, 1642, 1556, 1484

1472, 1294

Mass, m/z : 323 (M<sup>+</sup>, base peak) , 308

NMR,  $\delta$ <sub>ppm</sub> :

(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO

2.03 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、3.20 (s, 6H)、7.05~8.05 (m, 6H)、9.72 (s, 1H)、11.04、10.15~11.6 (bs, 2H)

### 実施例 21

3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン1g及び4-メタンスルホニルアミノフェニルヒドラジンスルホン酸塩1.5gを実施例16と同様に処理して、2-(3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メタンスルホニルアミノ-3-メチルインドール塩酸塩1.7gを得た。

融 点: 236.7~239.7°C (分解)

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3376, 3292, 3144, 1488, 1316

1150

Mass, m/z : 359 ( $M^+$ )、280 (base peak)

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$ :

2.36 (s, 3H)、2.86 (s, 3H)、3.21 (s, 6H)、6.90~8.05 (m, 6H)、9.21 (s, 1H)、11.20、11.10~11.60 (bs, 2H)

### 実施例 22

2-(3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-アセチルアミノ-3-メチルインドール塩酸塩1.2g、濃塩酸20mℓ及びエタノール60mℓの混合物を20時間加熱還流した。冷却後析出する結晶をろ取し、メチノール-エタノールより再結晶して、2-(3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-アミノ-3-メチルイン

ドールジ塩酸塩 1.1 g を得た。

融 点 : 236°C 以上 (徐々に分解)

I R,  $\nu^{KBr}_{cm^{-1}}$  : 3332, 2904, 1462, 1436, 1298

1278, 830

5 Mass, m/z : 281 (M<sup>+</sup>, base peak), 266

NMR,  $\delta^{ppm}_{(CD_3)_2SO}$  :

2.39 (s, 3H)、3.19 (s, 6H)、6.95~  
8.05 (m, 6H)、10.25 (bs, 2H)、  
11.55 (s, 1H)

10 実施例 23

2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-アセチルアミノ-3-メチルインドール塩酸塩 1.5 g を実施例 22 と同様に処理して、2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-アミノ-3-メチルインドールジ塩酸塩 1.3 g を得た。

15 融 点 : 250°C 以上

I R,  $\nu^{KBr}_{cm^{-1}}$  : 3368, 3280, 1496, 1294, 1286

Mass, m/z : 253 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta^{ppm}_{(CD_3)_2SO}$  :

20 2.37 (s, 3H)、6.95~7.83 (m, 6H)、  
9.00~10.75 (bs, 4H)、10.97, 11.45  
(bs, 2H)

実施例 24

3-メチルアミノ-4-ヒドロキシプロピオフェノン 0.9 g 及び 4

—メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩0.88gを実施例9の(a)工程と同様に処理して、2-(3-メチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メトキシ-3-メチルインドールを得た。

融 点: 203.8~207.1°C

IR,  $\nu$  <sub>cm<sup>-1</sup></sub><sup>KBr</sup>: 3396, 3356, 2912, 1488, 1472,  
1220, 796

Mass, m/z : 282 (M<sup>+</sup>, base peak), 267

NMR,  $\delta$  <sub>ppm</sub>  
<sub>(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO</sub>:

2.34 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.77 (bs, 1H), 6.40~7.24 (m, 6H), 9.30 (bs, 1H), 10.63 (s, 1H)

### 実施例 25

3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ジメチルアミノプロピオフェノン2.0g及び4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩1.76gを実施例1と同様に処理して、2-(3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ジメチルアミノフェニル)-3,5-ジメチルインドール塩酸塩2.32gを得た。

融 点: 197.3~203.8°C

IR,  $\nu$  <sub>cm<sup>-1</sup></sub><sup>KBr</sup>: 3256, 1510, 1476, 1258, 1214

Mass, m/z : 294 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta$  <sub>ppm</sub>  
<sub>(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO</sub>:

2.37 (s, 9H), 3.20 (s, 6H), 6.80~7.93 (m, 5H), 9.80~10.50, 11.04 (bs,

2H)

## 実施例 26

3-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノプロピオフェノン及び4-メタンスルホニルアミノフェニルヒドラジン塩酸塩を実施例2の(a)工程と同様に反応させて得られた2-(3-メチル-4-ヒドロキシ-5-アミノフェニル)-5-メタンスルホニルアミノ-3-メチルインドール5.0gを、ピリジン20mℓ中、無水酢酸1.55gでアセチル化して、2-(3-メチル-4-ヒドロキシ-5-アセチルアミノフェニル)-5-メタスルホニルアミノ-3-メチルインドール3.52gをアモルファス粉末として得た。

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3324, 1646, 1148

Mass, m/z : 387 ( $M^+$ )、290 (base peak)

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$ :

2.17 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、2.87 (s, 3H)、6.86~7.60 (m, 5H)、9.17、9.46、9.92、10.98 (s, 4H)

## 実施例 27

3-メチル-4-ヒドロキシ-5-メチルアミノプロピオフェノン及び4-メタンスルホニルアミノフェニルヒドラジン塩酸塩を実施例2の(a)工程と同様に反応させて得られた2-(3-メチル-4-ヒドロキシ-5-メチルアミノフェニル)-5-メタンスルホニルアミノ-3-メチルインドール1.07gを、ピリミジン20mℓ中塩化アセチル260mgでアセチル化して、2-[3-メチル-4-ヒドロキシ-5-(N

－メチル－アセチルアミノ) フエニル]－5－メタンスルホニルアミノ

－3－メチルインドール 510 mg を得た。

融 点: 242.7~245.6°C

I R,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 3428、3252、1648、1152

<sup>5</sup> Mass, m/z : 401 (M<sup>+</sup>)、280 (base peak)

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$ :

1.78 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、2.86 (s, 3H)、3.09 (s, 3H)、6.85  
<sup>10</sup> ~7.63 (m, 5H)、9.17、9.21、10.98 (s, 3H)

### 実施例 28

3－メチル－4－ヒドロキシ－5－モルホリノプロピオフェノン 1.  
<sup>14</sup> g 及び 4－メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 0.92 g を実施例  
<sup>15</sup> 11 と同様に処理して、2-(3-メチル-4-ヒドロキシ-5-モル  
 ホリノフェニル)-5-メトキシ-3-メチルインドール塩酸塩 1.4  
 3 g を得た。

融 点: 209.5~215.1°C

<sup>20</sup> I R,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 3340、1486、1218、1106

Mass, m/z : 352 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$ :

2.24 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、2.75~  
 3.00 (m, 4H)、3.63~3.93 (m, 4H)、

3.78 (s, 3H)、6.53~7.25 (m, 5H)、  
8.05、10.69 (bs, 2H)

### 実施例 29

3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ピペリジノプロピオフェノン2.  
5 g及び4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩1.62 gを実施例1  
1と同様に処理して、2-(3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ピペリ  
ジノフェニル)-5-メトキシ-3-メチルインドール塩酸塩2.29  
gを得た。

融 点: 204.5~207.3°C

10 I R,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3288、2944、1488、1456、1220

Mass, m/z : 350 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$ :

1.40~2.17 (m, 10H)、2.33、2.37 (s,  
15 6H)、3.78 (s, 3H)、6.53~7.80 (m, 5  
H)、9.80~11.00 (bs, 2H)

### 実施例 30

(a) 4-ヒドロキシアセトフェノン5 gを実施例1の(a)工程  
と同様にニトロ化して、3-ニトロ-4-ヒドロキシアセトフェノン4.  
20 0 gを得た。

融 点: 125.0~128.0°C

I R,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3288、1682、1568、1534、1366、

1338、1292、1170、1136

(b) 3-ニトロ-4-ヒドロキシアセトフェノン3.4 gをエー

テル 20 ml 及び テトラヒドロフラン 40 ml の混合溶液に溶解し、塩化アルミニウム 0.2 g を加え、5 °C にて臭素 3.1 g を滴加した。室温で 3 時間攪拌後水 100 ml に注ぎ、エーテル抽出、水洗後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン）にて精製して、3-ニトロ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -ブロモアセトフェノン 4.0 g を結晶として得た。

融 点 : 85.0 ~ 87.5 °C

I R,  $\nu$  <sub>cm<sup>-1</sup></sub> : 3290, 1696, 1616, 1332, 1298,

1164, 1120

(c) チオフェノール 8.0 g とナトリウムエトキシド 5.1 g をエタノール 300 ml に加え、50 °C にて 30 分間攪拌し、これに氷冷攪拌下、3-ニトロ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -ブロモアセトフェノン 16.5 g を粉末で加え、50 °C にて 2 時間攪拌した。エタノールを留去後酢酸エチルを加え水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。酢酸エチルを留去後、シリカゲルカラムクロマトグラファー（ベンゼン：ヘキサン = 2 : 1）にて精製して、3-ニトロ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルチオアセトフェノン 16.8 g を粗結晶として得た。

Mass, m/z : 289 (M<sup>+</sup>)、166 (base peak)

(d) 3-ニトロ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルチオアセトフェノン 2.8 g をエタノール 50 ml 及び濃塩酸 10 ml に溶解し、氷冷攪拌下鉄粉 1.7 g を少量ずつ加え、1 時間攪拌した。反応後水を加え、氷冷下炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルを加え不溶物を濾去後有機層を分取し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。酢酸エチルを留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホ

ルム：メタノール=40:1)にて精製し、常法により塩酸塩化して、  
3-アミノ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルチオアセトフェノン塩酸塩  
1.15gを結晶として得た。

融点：143.2~146.8°C

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3076, 1680, 1624, 1504, 1308,  
1240, 1124

(e) 3-アミノ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルチオアセトフェ  
ノン塩酸塩及びフェニルヒドラジン塩酸塩を実施例1の(d)工程と同  
様に処理して、2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-3-フ  
10 エニルチオインドールを得た。

融点：85.4~87.7°C

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3400, 1496, 1280, 742

Mass, m/z : 332 (M<sup>+</sup>, base peak)

15 NMR,  $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$  :  
4.42 (bs, 3H), 6.45~7.80 (m, 12H),  
8.64 (bs, 1H)

### 実施例 31

(a) 3-アミノ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルチオアセトフェ  
20 ノン1.2gを実施例1の(c)工程と同様にメチル化し、常法により  
塩酸塩化して、3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルチ  
オアセトフェノン塩酸塩0.3gをアモルファス粉末として得た。

IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3436, 1672, 1616, 1304

(b) 3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルチオアセトフェノン塩酸塩0.91g及び4-アセチルアミノフェニルヒドラジンスルホン酸塩0.90gを実施例11と同様に処理して、2-(3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-アセチルアミノ-3-フェニルチオインドール塩酸塩0.72gを得た。

融点：179.3～182.8°C

IR,  $\nu^{KBr}_{cm^{-1}}$ : 3424、3236、3052、1626、

1550、1480、1294

Mass, m/z : 417 (M<sup>+</sup>, base peak)

<sup>10</sup> NMR,  $\delta^{ppm}_{(CD_3)_2SO}$ :

1.98 (s, 3H)、3.08 (s, 6H)、6.90～8.15 (m, 11H)、9.89 (s, 1H)、11.40 (bs, 1H)、12.11 (s, 1H)

### 15 実施例 32

3-アミノ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルチオアセトフェノン塩酸塩0.80g及び4-アセチルアミノフェニルヒドラジンスルホン酸塩0.86gを実施例11と同様に処理して、2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-アセチルアミノ-3-フェニルチオインドール塩酸塩0.46gを得た。

融点：173.8～175.7°C

IR,  $\nu^{KBr}_{cm^{-1}}$ : 3248、1636、1484、1300

Mass, m/z : 389 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta_{^{(CD_3)_2SO}}$  ppm :

1.99 (s, 3H)、3.45 (bs, 3H)、6.80~  
7.90 (m, 11H)、9.77 (s, 1H)、10.90  
(bs, 1H)、11.92 (s, 1H)

<sup>5</sup> 実施例 33

3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルチオアセトフェノン塩酸塩0.32g及び4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩0.22gを実施例1の(d)工程と同様に処理して、2-(3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メトキシ-3-フェニルチオイソドール塩酸塩0.28gを得た。

融点：169.2~172.3°C

IR,  $\nu_{cm^{-1}}^{KBr}$ : 3432、3240、3060、1626、1488、  
1286、1208、1168

Mass, m/z : 390 ( $M^+$ , base peak)

<sup>15</sup> NMR,  $\delta_{^{(CD_3)_2SO}}$  ppm :

3.07 (s, 3H)、3.30~3.90 (bs, 2H)、  
3.70 (s, 3H)、6.70~8.12 (m, 11H)、  
11.40 (bs, 2H)、12.08 (s, 1H)

<sup>20</sup> 実施例34

3-アミノ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルチオアセトフェノン塩酸塩0.40g及び3,4-メチレンジオキシフェニルヒドラジン塩酸塩0.33gを実施例1の(d)工程と同様に処理して、2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5,6-メチレンジオキシ-3-フェニル

チオインドール塩酸塩 0.20 g を得た。

融点: 214.7~217.6°C (分解点)

I R,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3312、1636、1585、1466、1346、

1288、1174、1036

Mass, m/z : 376 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$ :

5.94 (s, 2H)、6.71~7.85 (m, 10H)、

10.90 (bs, 2H)、11.85 (s, 1H)

### 実施例 35

3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -フェニルチオアセトフェノン塩酸塩 0.41 g 及び 4-メタンスルホニルアミノフェニルヒドランスルホン酸塩 0.43 g を実施例 11 と同様に処理して、2-(3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メタンスルホニルアミノ-3-フェニルチオインドール塩酸塩 0.32 g を得た。

融点: 155.4~158.8°

I R,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3100、1626、1444、1322、1148、

974

Mass, m/z : 453 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR,  $\delta_{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}^{\text{ppm}}$ :

2.81 (s, 3H)、3.06 (s, 6H)、6.90~8.

15 (m, 11H)、9.30 (s, 1H)、11.40

(bs, 1H)、12.24 (s, 1H)

## 実施例 3 6

(a) n-ブチルメルカプタン及び3-ニトロ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -ブロモアセトエノンを実施例30の(c)工程と同様に処理して、3-ニトロ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -n-ブチルチオアセトエノンをアモルファス粉末として得た。

I R,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3268, 1680, 1622, 1328, 1292

(b) 3-ニトロ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -n-ブチルチオアセトエノンを実施例30の(d)工程と同様に還元して、3-アミノ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -n-ブチルチオアセトエノン塩酸塩を得た。

Mass, m/z : 239 ( $M^+$ )、136 (base peak)

(c) 3-アミノ-4-ヒドロキシ- $\alpha$ -n-ブチルチオアセトエノン塩酸塩及び4-トリルヒドラジン塩酸塩を実施例1の(d)工程と同様に処理して、2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-3-n-ブチルチオインドール塩酸塩を得た。

融点: 198.2~200.3°C

I R,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$ : 3280, 1472, 1292

Mass, m/z : 326 ( $M^+$ )、252 (base peak)

NMR,  $\delta_{\text{ppm}}$  :

$\begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \text{S} \end{smallmatrix}_2$   $\begin{smallmatrix} \text{SO} \\ \text{S} \end{smallmatrix}$

20 0.55~1.00 (m, 3H)、1.00~1.60 (m, 4H)、2.20~2.75 (m, 2H)、2.41 (s, 3H)、3.00~4.00 (bs, 1H)、6.80~8.07 (m, 6H)、11.05 (bs, 2H)、11.56 (s, 1H)

## 実施例 37

(a) 3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ニトロアセトフェノンを  
実施例30の(b)工程と同様に臭素化して、3-メチル-4-ヒドロ  
キシ-5-ニトロ- $\alpha$ -ブロモアセトフェノンを得た。

融点: 95.4~103.5°C

IR,  $\nu^{KBr}_{cm^{-1}}$ : 3232, 1696, 1616, 1536, 1232,  
1134

(b) チオフェノール及び3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ニト  
ロ- $\alpha$ -ブロモアセトフェノンを実施例30の(c)工程と同様に処理  
して、3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ニトロ- $\alpha$ -フェニルチオア  
セトフェノンを得た。

融点: 96.4~100.0°C

IR,  $\nu^{KBr}_{cm^{-1}}$ : 3224, 1682, 1614, 1326, 1308,  
1134

(c) 3-メチル-4-ヒドロキシ-5-ニトロ- $\alpha$ -フェニルチ  
オアセトフェノンを実施例30の(d)工程と同様に還元して、3-メ  
チル-4-ヒドロキシ-5-アミノ- $\alpha$ -フェニルチオアセトフェノン  
塩酸塩をアモルファス粉末として得た。

Mass, m/z: 273 ( $M^+$ )、150 (base peak)

(d) 3-メチル-4-ヒドロキシ-5- $\alpha$ -フェニルチオアセト  
フェノン塩酸塩及び4-トリルヒドラジン塩酸塩を実施例1の(d)工  
程と同様に処理して、2-(3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチル  
フェニル)-5-メチル-3-フェニルチオインドール塩酸塩を得た。

IR,  $\nu^{KBr}_{cm^{-1}}$ : 3392, 1582, 1480

Mass, m/z : 360 (M<sup>+</sup>, base peak)

NMR, δ<sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO</sub><sup>ppm</sup> :

2.18 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、6.70  
~8.40 (m, 13H)、11.68 (bs, 1H)

5

次に本発明の化合物を含有する薬剤の製造例を示す。

製造例A : カプセル剤

处方1-a 50mgカプセル

	mg/カプセル
活性成分	50
でんぶん	30
乳 糖	27.8
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>2.2</u>
	110 mg

处方1-b 100mgカプセル

	mg/カプセル
活性成分	100
でんぶん	60
乳 糖	55.6
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>4.4</u>
	220 mg

活性成分をよく粉碎し、でんぶん、乳糖及びステアリン酸マグネシウムをそれに混合し、よくまぜ合せカプセルに充填する。

製造例B : エアゾール

処 方	%
活性成分	1.5
ソルビタントリオレエート	1.0
ジクロロジフルオロメタン	58.5
5 1.2-ジクロロテトラフルオロエタン	39.0
	100 %

ジクロロジフルオロメタンを-55℃に冷却し、高速剪断ミキサーによりソルビタントリオレエートをそれに分散させる。次いで活性成分を分散させ、1.2-ジクロロテトラフルオロエタンを加え、エアゾール容器に充填する。

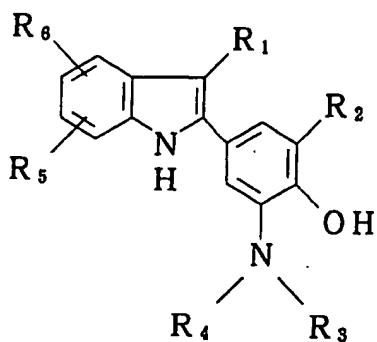
#### 産業上の利用可能性

本発明の前記式(I)の化合物及びその塩は、リポキシゲナーゼ系代謝産物の関与により引き起こされる疾病、例えば、喘息、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎等の予防、処置において有用である。

## 請求の範囲

## 1. 式

5



式中、

10  $R_1$ は低級アルキル基、低級アルキルチオ基又はフェニルチオ基を表わし；

$R_2$ は水素原子又はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基を表わし；

15  $R_3$ は水素原子又は低級アルキル基を表わし且つ $R_4$ は低級アルキル基又はアシル基を表わすか、或いは $R_3$ と $R_4$ はそれらが結合する窒素原子と一緒にになってO、S及びNR<sub>7</sub>（ここで、R<sub>7</sub>は水素原子又は低級アルキル基を表わす）から選ばれるヘテロ原子をさらに含んでいてもよい複素環式基を表わし；

20  $R_5$ 及び $R_6$ は同一もしくは相異なり、各々水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級ハロアルキル基、

$\begin{array}{c} \text{R}_8 \\ | \\ \text{---} \backslash \quad \text{---} / \text{---} \\ \text{N} \quad \text{---} \backslash \quad \text{---} / \text{---} \\ | \quad | \\ \text{R}_9 \quad \text{R}_9 \end{array}$

シアノ基、ニトロ基、又は $-N$ を表わし、ここで $R_8$ 及び $R_9$

$R_9$ は同一もしくは相異なり、各々水素原子、低級アルキル基、ア

ラルキル基又はアシル基を表わすか、或いはR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は一緒になって低級アルケンジオキシ基を表わす、  
で示される化合物及びその塩。

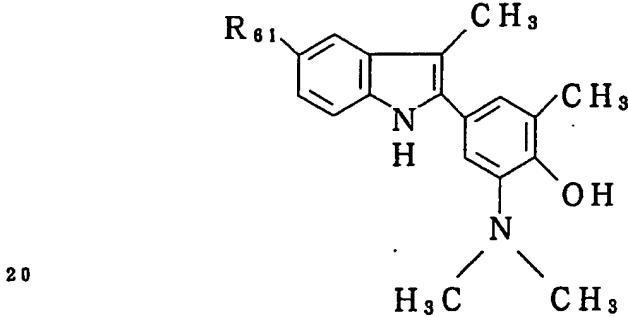
2. R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基を表わす請求の範囲第1項記載の化合物。  
5

3. R<sub>2</sub>がメチル基を表わす請求の範囲第2項記載の化合物。

4. R<sub>3</sub>が低級アルキル基を表わし且つR<sub>4</sub>が低級アルキル基、低級アルカノイル基又は低級アルカンスルホニル基を表わす請求の範囲第2項記載の化合物。

10 5. R<sub>5</sub>が水素原子を表わし且つR<sub>6</sub>がインドール環の5一位に存在する低級アルキル基、低級アルコキシ基及び-NH R<sub>81</sub>（ここでR<sub>81</sub>は水素原子、低級アルカノイル基又は低級アルカンスルホニル基を表わす）から選ばれる置換基を表わすか、或いはR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は一緒になって5, 6-低級アルケンジオキシ基を表わす請求の範囲第1項記載の化合物。

15 6. 式



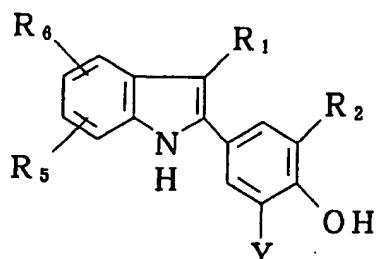
式中、

R<sub>61</sub>はメチル基、メトキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基又はメタンスルホニルアミノ基を表わす、

で示される化合物及びその塩。

7. 式

5



式中、

10 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は請求の範囲第1項記載の意味を有し；  
Yはニトロ基又はアミノ基を表わす、

で示される化合物及びその塩。

8. 請求の範囲第1項記載の化合物又はその製薬学的に許容しうる塩  
を含有するリポキシゲナーゼ阻害剤。

15 9. 請求の範囲第1項記載の化合物又はその製薬学的に許容しうる塩  
及び製薬学的に許容しうる添加剤(adjuvant)からなる薬剤組成物。

10. リポキシゲナーゼ系代謝物の関与により引き起こされる疾病的  
予防又は処置のための請求の範囲第9項記載の組成物。

20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01000

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) \*

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl<sup>5</sup> C07D209/14, A61K31/40

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ?

Classification System	Classification Symbols
IPC	C07D209/14, A61K31/40

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched :

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT \*

Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	Chemical Abstracts, Vol.104, No.13, (1986) Abstract No. 101983u	1-10
A	Chemical Abstracts, Vol.89, No.19, (1978) Abstract No. 163338t	1-10

\* Special categories of cited documents: <sup>10</sup>

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "8" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

October 14, 1991 (14. 10. 91)

Date of Mailing of this International Search Report

October 28, 1991 (28. 10. 91)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

## 国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 91/01000

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C 07 D 20 9/14, A 61 K 31/40		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPO	C 07 D 20 9/14, A 61 K 31/40	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	Chemical Abstracts, 第104巻, 第13号, (1986) 要約番号 101983u	1-10
A	Chemical Abstracts, 第89巻, 第19号, (1978) 要約番号 163338t	1-10
※引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に及ぶする文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献		
「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出 展と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解 のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新 規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 步性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献		
IV. 認証		
国際調査を完了した日  14. 10. 91	国際調査報告の発送日  28.10.91	
国際調査機関  日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員  407252 特許庁審査官 佐伯とも子	